

研究の動向



時間生物学とプレジジョン栄養学

名古屋大学大学院 小田 裕昭

1. はじめに

すべての必須栄養素は20世紀半ばには決められ、栄養素の不足による疾患は理論上解決された。ところがすぐに栄養素の過剰の時代になり、肥満や生活習慣病が問題視されるようになった（「不足の栄養学」から「過剰の栄養学」）。心臓疾患の増加を予防しようと、飽和脂肪酸を多く含む食品の取り過ぎを抑える政策が行われた。これらが一定の成功を収めた一方で、メタボリックシンドロームや糖尿病が増えるという皮肉な状況も生まれた¹⁾。

日本人の食事に目を向けると、和食はユネスコ無形文化遺産に登録され、健康的な食事として日本の食文化が世界から注目を集めるようになった。しかし、現代の日本人は必ずしも理想的な食事をしていない。食物繊維とカリウムが不足し、一部のビタミンをもっと取った方が良く、ナトリウムが過剰であることがわかる。この問題は野菜と魚と調味料の摂取の問題と置き換えることができる。これが現代の日本食の現状である。

令和6年国民健康・栄養調査によると、日本人男性6分の1は糖尿病が強く疑われている。特に男性では肥満が増えている。摂取エネルギーは若干減っているにもかかわらずこの現象が起きているのは特定の栄養素の過不足によるものではない。私たちは、「何をどれだけ食べるか」だけでなく、食べ方（食スタイル）を考える必要がある。これらは個人差が大きく、個人に最適化された食事や食スタイルのあり方の重要性が認識されるようになってきた（「最適化の栄養学」）。

このような背景の中、健康に大きな影響を及ぼす新たな栄養学的知見が明らかになってきた。その一つが腸内細菌（マイクロバイオーム）の重要性である²⁾³⁾。さらに、

食べ方などの食スタイルが健康へ与える影響が明らかになった。特に食事のタイミングの影響が大きいことが理解されるようになり、「時間栄養学」が確立された^{4)~6)}。私たちの体の中には多くの時計があり、これが調和しながら回ることが健康の要であることがわかってきた。

2. 体内時計と生理機能

夜勤する人やシフトワーカーに冠状動脈疾患や肥満、がんなどの病気が多いことは以前から知られていた⁷⁾⁸⁾。古い日本の書物でも朝食の重要性が指摘されており⁹⁾¹⁰⁾、私たちは経験的に食事のタイミングの重要性を認識していた。

体の中には、多くの日周性のリズムがあり、多くの血中ホルモン濃度もリズムを示す（図1）。一方、午前には心筋梗塞、脳梗塞などが起きやすい生理現象が集中する「魔の時間」といわれる突然死が多い時間帯である¹¹⁾。病気の起きる時間帯だけでなく、死ぬ時間にも死因により日周リズムがあることが知られている。精神的、身体的にパフォーマンスの高くなる時間帯も知られている¹²⁾。私たちの体は体内時計に制御されていることがよくわかる。

3. 時間生物学

生物時計は、生物の重要な基本現象の一つであることが今では広く認識されるようになってきている。哺乳類の概日時計は、遺伝子プロモーターのE-boxへ結合するClock-Bmal1による転写のネガティブ・フィードバック制御機構によって回っていることが解明された¹³⁾。つまり生物時計が遺伝子に書かれた内在的な時計（概日時計）であることがわかった。

哺乳類の生物時計研究は、はじめ脳の時計に注目して進められ、光によって同調を受ける脳の視交叉上核（SCN）にマスター時計があることが解明された。現在では、体内のすべての細胞が自律した24時間の時計を持っていて、それが臓器の時計となり、臓器間を同調させる因子を介して統合的な時計を形成していることがわかって

Hiroaki ODA

名古屋大学大学院生命農学研究科栄養生化学研究室
〔著者紹介〕（略歴）名古屋大学農学部農芸化学科卒業、名古屋大学大学院生命農学研究科准教授、名古屋大学予防早期医療創成センター准教授兼務
〔専門分野〕分子栄養学、時間栄養学、プレジジョン栄養学、分子肝細胞生物学。サイエンスとアートがコラボしたような研究をしたい。ピカソの絵画、陶芸のようなサイエンスをしたい。

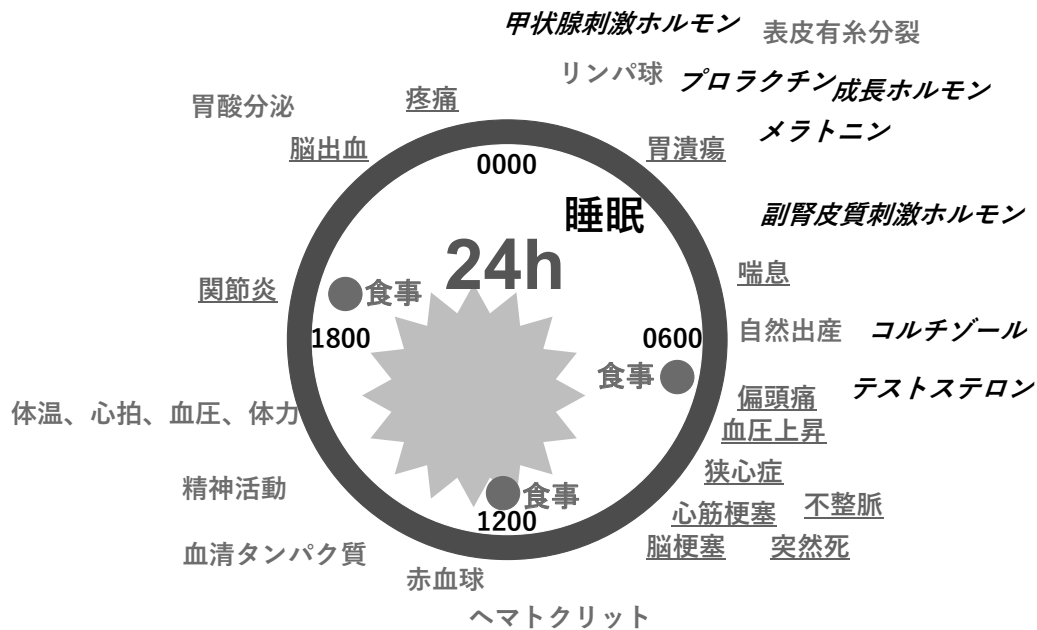


図1 多くの生理現象には日周性のリズムがある

一回転で1日を示す24時間時計にそれぞれのイベントの頻度もしくはホルモン濃度が高い時間帯を示した。生理現象だけでなく、疾患の発症や死亡する時間帯も概日時計によって制御を受けている。ホルモンは斜体で、疾患は下線を引いた。

ている¹⁴⁾。時計遺伝子のノックアウトマウスを使った実験は、体内時計の崩壊と行動異常を起こすだけでなく、肥満とメタボリックシンドロームを起こすことを明らかにした^{15)~17)}。概日時計と末梢の代謝が強く結びついていることを示した。

生物時計は生きている限り回り続ける自律的な時計であり、概日といわれるようにそれほど正確な時計ではない。重要なのは時間合わせであり、それぞれの細胞時計や臓器時計の位相の同調がポイントとなる。それぞれの臓器時計が協調的なネットワークを作りクロストークしている状態が健康な状態と考えられる。

野生動物では、太陽光により同調を受けたSCNの時計が自律神経系や内分泌系を介して末梢組織を制御し、それによって体全体の時計が統御されている。ヒトでも、朝日を浴びることで、SCNの時計がリセットされ、全身の時計も同調を受けると考えられてきた。しかし、ヒトは夜になっても食べるし、朝になっても食べないことがある。つまり、特に現代人は太陽の光とは無関係に暮らすようになってきている。動物実験において摂食タイミングを逆転させると消化器系のリズムが逆転してくることが分かり、食事は内臓において最も強い同調因子であることが理解されるようになった¹⁸⁾(図2)。少なくとも首から下の大部分の臓器時計の同調因子は食事といっても差し支えないほどである¹⁸⁾¹⁹⁾。全体像は明らかになっていないが、SCN以外の脳の時計も摂食タイミングにより同調されている²⁰⁾²¹⁾。末梢組織にとって、太陽光は食

事をとる時間を合わせるためのペースメーカーであり、末梢時計にとって重要なのは食事であった。

4. 時間栄養学

食事のタイミングが末梢時計の同調を行っていることを述べてきた¹⁸⁾¹⁹⁾。そして、食事のタイミングの重要性が次々と発表されるようになった。また体内時計を同調する栄養素や食事因子についても調べられるようになった。そのような中2005年には、私たちが編集した栄養学のテキストで初めて「時間栄養学」という項目をいれた²²⁾。そして、2008年には日本栄養・食糧学会の大会で時間栄養学のシンポジウムが企画され、このシンポジウムを基に2009年には世界で最初の『時間栄養学』と題する本が出版された⁴⁾。2014年には時間栄養学研究会が立ち上げられ、2020年に日本時間栄養学会へ発展することになった。

時間栄養学には、2つの側面がある。一つは、効果的なタイミングなどといわれるような「食べるのに良いタイミング」である。もう一つは、食事のタイミングが体内時計を同調させるなどの、「体内時計の同調作用のタイミング」である。前者では、夜食を食べるとそのエネルギーは使用されないため、同じエネルギーでも朝昼に比べて太りやすいことになる。後者からは体内時計を乱す作用があるということを示している。したがって、夜食は二重にメタボリックシンドロームへ進める作用があることになる。一方朝食は、前者からは絶食のため下がり

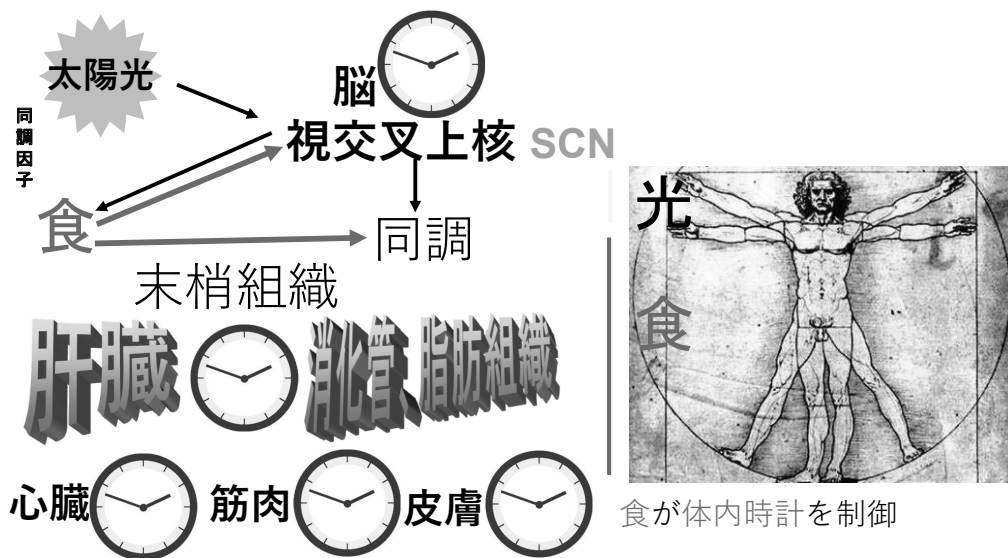


図2 光は脳の視交叉上核の時計を同調させ、食事は末梢臓器の時計の強い同調因子として働く。視交叉上核 (SCN) のマスター時計は、光だけによって同調を受け、食事の影響は受けない。一方、末梢組織の時計は食事によって同調を受ける。光を介した神経系の同調も受ける。SCNと異なり脳の他の部分は食事により同調を受ける。首から下の臓器の時計は、食事のタイミングによってリセットされると考えられる。

た血糖値をあげるため糖の補給や糖新生の原料であるアミノ酸補給に効果的な良いタイミングであり、後者からは体内時計を正常化させて健康になるタイミングの食事でもある。特に後者の体内時計同調作用は、食事のタイミングによって体質の改善をすることを意味する。

5. 時間栄養学と脂質代謝

肝臓をはじめとする消化器系の時計は食事タイミングの影響を直接受け、肝臓の時計の異常は代謝異常に結びつく²³⁾²⁴⁾。摂食タイミングのずれによる代謝リズムの位相のずれが重大な生理学的影響を与える。

ラットに昼夜の区別なくガラガラ食べさせたところ、肝臓の概日時計に異常が生じ、血中コレステロール（主にVLDL）が上昇した²³⁾。同じ内容の食事食べても不規則な食事タイミングだけで脂質代謝を異常にすることを実験的に初めて示した。これは、時計遺伝子をはじめコレステロールの異化代謝の律速酵素 CYP7A1 の遺伝子発現の概日リズムの位相が前にずれたためであることがわかった。

ヒトで最も多い不規則な食生活は朝食欠食である。先進国では、若い人たちのおよそ30%が朝食をちゃんととっていない。朝食欠食は、肥満になりやすいことが報告されてきた²⁵⁾。メタボリックシンドロームや2型糖尿病に結びつく可能性が知られるようになった²⁶⁾。しかし、古くから、いわゆる「朝食論争」が続いている。これは、朝食は健康に良いことのメカニズムが十分に解明されていなかったためであるとともに、ヒトの研究では制約が

多く、因果関係まで追求できなかったためである。これまで朝食の重要性として、血糖値を増加させるためとか、セカンドミール効果などがあげられてきた。セカンドミール効果については、朝食に限ったことではない。

朝食には強い体内時計同調作用があることがわかり、朝食の重要性は体内時計の正常化を介した代謝の正常化であると考えられる。私たちは、ラットの活動期の最初に食べる食事を数時間遅らせると、体内時計にずれが生じ、体温や脂質代謝の乱れを介して体重増加をもたらすことを示した²⁴⁾。食事の種類を変えて朝食欠食をさせると、異なった脂質代謝異常が生じるが、いずれの場合も体温調節リズムの異常と脂質代謝のリズムの異常が関係している^{27)~30)}。また、ヒトの実験でも、朝食欠食は体内時計のずれを起こしている³¹⁾。朝食は、英語で breakfast であるように、長期の絶食後の最初の食事であることが体内時計を同調させる作用として重要であるため、夜食を食べると朝食の効果は消えてしまう。朝食欠食の習慣は、体内時計を長期にわたり変化させるため太りやすい「体質」を作っている。

さらに私たちは、朝食欠食により筋肉量が減ることを明らかにした²⁹⁾。筋肉は最大の臓器であり、インスリン抵抗性を決める大きな臓器であるため、メタボリックシンドロームの予防にとって重要な臓器である。朝食欠食により、筋肉時計に遅れが見られ、リズムにも異常が生じることが明らかとなった。他にも朝食のタンパク質量が筋肉量に影響を及ぼすことも明らかになってきた³²⁾。

夜食症候群というものが知られている³³⁾。夜食を食べ

てしまうと、朝食の体内時計の同調効果を消してしまうことを述べたが、休息期である夜間に日常的に摂食する夜食症候群も規則正しいといえそう考えることができる。しかし、夜食症候群では肥満になることが知られている。夜食症候群と類似のモデルとして、動物の食事タイミングだけを昼夜逆転させると、肝臓の時計遺伝子は完全に逆転するが、肝臓の脂質代謝の遺伝子発現リズムは完全に逆転することはなく、血中コレステロールが増加することを見出した（未発表）。また活動期の摂食と休息期の摂食を交互に行うシフト摂食でも、脂質代謝の異常が起きることがわかった（未発表）。臓器間の時計が協調的に連携したネットワークとして機能しないと代謝が乱れることを示している。

それでは規則正しい食生活をすると脂質代謝は良くなるのであろうか。自由摂食させたマウス、ラットは8割の餌を活動期に食べるが、残りの2割を休息期に食べる。これはそれなりに規則正しい食生活と考えられてきた。しかし、休息期には全く食べず、摂食時間を活動期の8時間に制限した「超」規則正しい食生活をさせると、それだけで食事誘導性の肥満を抑制することが報告された³⁴⁾。これはヒトでも起こることが報告された³⁵⁾。活動期だけ食べる「時間制限摂食」は、スクロースの過剰摂取による脂肪肝や高脂血症も改善する³⁶⁾。規則正しい食生活が、積極的に健康に資することを実験的に示したものである。8時間制限摂食を逆の食べていない時間の側面から見た16時間絶食は、ダイエット法として近年広く行き渡っている。もともと活動期の概日リズムのメリハリを付ける方法であったが³⁴⁾、ヒトが実行するには、朝食食べてから夕方には夕食を食べ終わらなければならないため、日常生活では難しい。やりやすいようにだんだん食事の開始が遅れ、結局昼から食べ始め夜8時頃に食べ終わる食べ方に変貌していった。そして、結局、朝食欠食と同じになってしまった。朝食欠食との違いは、8時間以外に全く食べないことぐらいである。このダイエット法は体重減少には効果的であることが指摘されているが、朝食欠食で推測されるように心臓疾患に良くないことが報告されるようになってきている。しかし、活動期だけ食べる8-10時間摂食はヒトの健康に有益であることが報告されている³⁷⁾。朝食を食べたうえで、食べない時間を考えることが重要であるようだ。

6. 体内時計の同調メカニズム

食事タイミングが体内時計を同調させる機構として、ホルモンなどの液性因子、神経系、体温、栄養素、活動が仲介していることが知られている³⁸⁾³⁹⁾。栄養素は、吸収されて化学的シグナルとして、またホルモンなどを介して時計遺伝子に影響を与えているが、経口摂取された

食物が物理的に消化器系を刺激することによる同調も知られている。

私たちは、インスリンが肝臓の強い同調因子であることを明らかにした¹⁹⁾。肝臓だけではなく、インスリンの標的臓器である脂肪組織や筋肉にとってもインスリンは同調因子でもある。絶食ホルモンであるグルカゴンと同調効果は小さいようである⁴⁰⁾。副腎皮質から分泌される糖質コルチコイドホルモンは、活動期の直前からその濃度が高くなる概日リズムを刻んでいる。培養細胞に添加すると細胞の時計遺伝子を同調させる作用がある⁴¹⁾。SCNの時計を同調させる作用はないが、SCN時計と末梢時計をつなぐ役割をしていると考えられている。摂食に同調してリズムを刻む糖質コルチコイドホルモンのリズムは、非経口的に静脈栄養をすると消失してしまう⁴⁾。さらに糖質コルチコイドホルモンのリズムは、小腸切除で失われることから、腸管を物理的に刺激することが神経系の刺激になって同調させていることがわかっている。

7. 体内時計を同調する食品因子

日常の食生活においては、食事の糖質がインスリンを介して最も強い同調因子として働いている。グルコース自身にも概日リズムを同調させることが示された⁴²⁾⁴³⁾。タンパク質、アミノ酸にもインスリン分泌促進活性があるため同調因子として働く。したがって、日常生活では、食事の糖質とタンパク質が肝臓の強い同調因子として働くことになる⁴⁴⁾。アミノ酸にも単独で同調作用があることがわかってきた。脂質は同調因子としての可能性は大きくない。しかし、高脂肪食は1周期（1日）の長さを変えてしまうようである⁴⁵⁾。他の多くの栄養素も、体内時計を同調させる作用が知られている。非栄養素であるレスベラトロールも時計を動かす作用が知られるようになり、食品中には体内時計を調節する機能性食品成分が数多くあるものと考えられる。毎日の食事は、同調因子で盛りだくさんであり、同調因子を食べているようなものである。しかし、量的に糖質、タンパク質の影響が大きい。これらの体内時計を同調させる食品（体内時計ON食品）がある一方で、食物繊維など糖質の吸収を遅らせることで、体内時計を同調させにくくさせる食品もある（体内時計OFF食品）。

8. 時間栄養学の健康科学への応用

私たちの体には多くのリズムが存在しており、すでに臨床で使用される心拍数、心電図、脳波、呼吸、体温、血圧、生理などの他にも、概月周期、概年周期などがある。これらの生物が持つ多様なリズムは、個人の健康状態や「体質」を特徴づけるパラメーターとなる。これら秒から年にいたる時間軸のリズムの総体を「リズムーム

(rhythmome)」と呼び、個人の特性をかなり詳しく決めることができる⁴⁶⁾。

ところが時間栄養学は、まだ臨床の場面で十分に活用されるような状況になっていない。その原因はヒトの体内時計を知ることが簡単ではないからである。ヒトで体内時計を測ろうとすると、数時間おきに採血して白血球の時計遺伝子の発現リズムを調べたり、糖質コルチコイドホルモンなどの概日リズムを示すホルモンを測らなければならない。より侵襲性の低い方法として、数時間おきに髪の毛を数本抜いてその毛根細胞の時計遺伝子を測定する方法も考案されたが、いずれも侵襲的で現実的でない。そこで私たちは、時間栄養学の知見を活かして、食事のタイミングを記録することによって体内の代謝のリズムを推測するスマートフォンのアプリを作成した(「時間栄養学時計」)⁴⁷⁾。食事のタイミングやトイレのタイミングをタップし、体重を入力すると、睡眠、活動のリズムの他、体内時計(代謝リズム)を計算するというものである。体内時計を可視化して、時間栄養学的栄養介入を実現することを期待している。さらに、この「時間栄養学時計」を継続して使用してもらえるように、自分自身のアバターをスマートフォンに住まわせて、自身や自身のアバターの体内時計を正常化させるようなゲーム性のあるアプリも作成した(「ユーリズムック・ツイン」)。

9. プレシジョン栄養学

体内時計は個人を特徴づける「体質」の一つであることを述べてきたが、個人ごとに異なる体内時計や体質に合わせた個人に適切な栄養を提供する個別化栄養学に利用できると考えられる^{48)~52)}。これまで個別化栄養学、オーダーメイド栄養学、テーラーメイド栄養学と言われたものが、最新の技術による新しい時代の先進性のある栄養学を「プレシジョン栄養学」と呼ぶようになった。ヒトの個人差は大きく、それぞれのヒトにはそれぞれの「体質」があり、太りやすかったり、ある病気になりやすかったりする。その個人の特性を調べて、それに合わせて最適な食事を提供するものである。そのフィードバックを回すことにより、意識しなくても健康になり、身体に異常があればそれを予知して、食事や運動によって健康を維持し、健やかな加齢と高いQOLが期待するものである(図3)。つまり、プレシジョン栄養学は、「寄り添い」、「持続可能」なかかりつけの栄養士・管理栄養士のようなものである。これは、あなたがプレシジョン栄養学というタクシーに乗ったら、健康アウトカムに連れて行ってくれるようなものであり、自分で運転すれば、寄り道してもカーナビが道を修正してあなたを健康アウトカムに連れて行ってくれるようなものである。

従来、個人差はゲノムに由来するものと考えられてきた。ゲノムを含めたオミックス生物学による網羅的解析によって細かく個別化することができると考えられるようになった。さらに、マイクロバイーム研究が進み、マイクロバイームの多様性が個人差や体質、疾患への感受性をよく説明することがわかってきた。また、すでに述べてきたように食事のタイミングが健康や体質を決めることを時間栄養学が明らかにし、体内時計が個別化の重要な因子となっていることも明らかとなってきた。現代の情報通信技術の進歩は、様々なウェアラブルデバイスを駆使することを可能にし、リズムームなど非侵襲的なデータを取得して「寄り添い」ながら、「持続可能」な情報を取得して、フィードバックすることができるようになった。

ヒトの遺伝子は99.9%同じであることは分かり、栄養素の代謝に関する多くの遺伝子にSNP(スニップ)が存在することも明らかになってきた。SNPの組み合わせが個人差を説明できると考えられるようになった。さらにマルチオミックス解析により詳細に個人の特性を決めることが期待されるようになっただけでなく、エピジェネティックな修飾は、その人の生活習慣を反映する可能性もある。今後はエピゲノム解析も重要になるだろう。

マイクロバイームには個人差があるものの、それぞれの人では比較的安定であると考えられてきた。しかし、食べるものによってマイクロバイームも大きく変化することが明らかになり、それが疾患とも関連することは大きな驚きであった。マイクロバイームの多様性は、ヒトの多様性をよく説明すると考えられ、食後血糖値の上昇に寄与する因子としてマイクロバイームが見出されている⁵³⁾。食後血糖値に大腸のマイクロバイームが影響を及ぼしているということは、直接作用というよりも、腸内細菌が作り出すその人の「体質」が影響したと見ることができる。

最近になりウェアラブルデバイスが急速に普及し、これらのリアルタイムモニタリング技術は、活動量やエネルギー消費量、心拍数、体温、睡眠時間やその質を算出してくれる。近い将来、血圧や血糖値も精度良く測定できるだろう。リズムームもこの方法により取得できる。これらのビッグデータを使って個人の健康情報を活用する「データ駆動型」研究も進んでいる。ウェアラブルデバイスは、日常的に「寄り添う」方法でデータを安価に取得してくれるツールである。従来のバイオマーカーのように、健康や疾患に直接関係が薄いデータではあるが、異なるアングルから取得されるビッグデータは、データサイエンスの力を借りて体の中を映し出す可能性は高い。

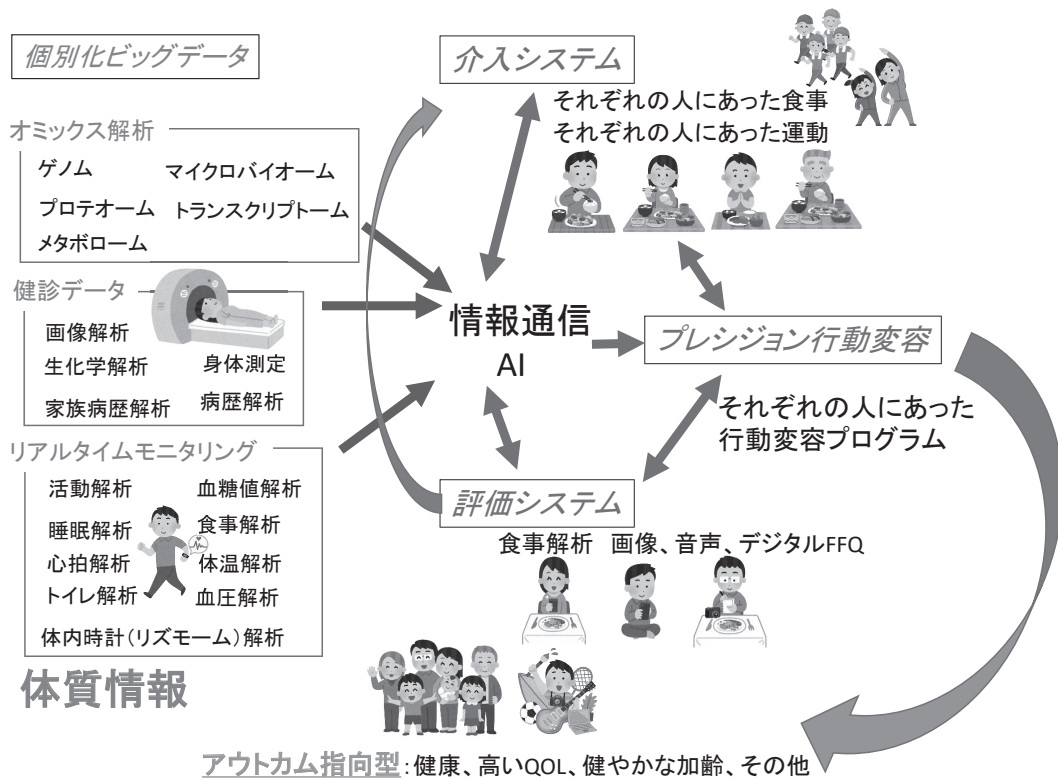


図3 プレジジョン栄養学の概略図

個人を特定するためにオミックス解析や健診データ、ウェアラブルデバイスによるリアルタイムモニタリングから得られるビッグデータを人工知能などが解析して、その人の体質情報を推定する。その人の体質にあった食事を提案するが、その人の嗜好性も加味するため、デジタル化されたFFQ（食事摂取頻度調査）や食事記録データが参照される。実際には、提案された食事を取らないことは多く、解析された食事をもとに次の食事が提案される。このサイクル（実践プラットフォーム）が回ることで、無理なく意識しなくてもその人に合った食事が食べられる。難しいとされる行動変容もその人に合った方法で行うため、無理なくできる。プレジジョン栄養学では、教えるのではなく、それぞれの人に寄り添って、健康というアウトカムを目指して一緒に伴走してくれる。

10. プレジジョン栄養学による個人差に合わせた食事の提供

プレジジョン栄養学を実践していくためには、ゲノム、マイクロバイオーム、リズムームを使って個人を特定したとしても、まだ多くの課題がある。それを行動変容に導くツールが必要である（図3）。そして、それを可能にする食品の開発である。食品会社、コンビニエンスストア、スーパーマーケット、レストラン、食品宅配会社と連携して個別化栄養食を提供する必要がある。個別化した人に、「体質」を知らせて、それに最適化された食事や運動などを提案する。そして、実際に何を食べたかを解析して新たな提案をするサイクルを回すことを可能にする「実践プラットフォーム」である。そしてその情報の一部を、権利を保護しつつ関連業界でも参照できるようにする、もう一つの「デジタルプラットフォーム」が必要である。

私たちのグループは、個別化する方法として健診デー

タによる類型化という手法を用いて集団をサブグループに細分化して、最適化された栄養素を計算して、それに合うメニューを提案するオーダーメイド栄養学の試みを行ってきた⁵¹⁾⁵⁴⁾。健康診断結果など比較的容易に得られるデータを元に個人を類型化して、その個人に必要な栄養素（「個人対応栄養素基本テーブル」）を決定する「N式パーソナル食事摂取基準」というWebツールを開発してインターネットで公開した。そして、個人対応栄養素基本テーブルに合うような具体的な定食メニューを提案するソフトを作成している。

個別化された体質情報を本人が認識できるようにスマートフォンやスマートグラスなどに投影することで、購入時に栄養素を強化した食品にこれまで以上に手が届くようになり、体質にあった個別化食を食べることになる。また、栄養バランスが良い食品も、提案されることにより選ばれる可能性が高くなる。農水産物も栄養素をタグ付けすることにより、スーパーマーケットや通信販売で、他の食材と一緒に多く買ってもらえるようになる。

プレジジョン栄養学を社会実装するに当たり、「デジタルプラットフォーム」構築して、そのプラットフォーム上で多くの業界が協業する必要がある。「デジタルプラットフォーム」は主に情報産業が主体となって作製するが、多くの業界が個人の体質情報、嗜好性情報、行動情報の他、健康レシピデータベースを利用できるようになる。プレジジョン栄養学は、私たちが健康にするとともに、過剰なエネルギーを摂取せず食品ロスを減らして、地球環境への負担も軽減するものと考えている。

11. おわりに

時間生物学を応用した「時間〇〇学」が、時間栄養学以外にも多くある。ほとんどの生理現象は体内時計に制御されるため、医療、投薬、運動、リハビリも体内時計の影響を受けるからである。体内時計に制御される現象の基盤は正常な体内時計であり、この正常な体内時計を作るのが時間栄養学の役割である。時間栄養学は、すべての「時間〇〇学」の基盤を支える土台となる分野である。

食と関連のある疾患は増加しており、栄養学研究への要請は増している。食は病気だけでなく老化を制御する因子として最も大きい影響を持っている。栄養学は生命を研究する学問である。時間栄養学は、栄養学に時間という新しい座標軸を提供した。この座標軸を活かすことにより、プレジジョン栄養学も活かされるものと考えられる。そして、それぞれの人が「幸せ」を感じて生活できることに貢献できると考えている。

文 献

- 1) Lustig, R. H. *Fat Chance*. New York. Avery. 2013, 9-21.
- 2) Mohajeri, M. H.; Brummer, R. J. M.; Rastall, R. A.; Weersma, R. K.; Harmsen, H. J. M.; Faas, M.; Eggersdorfer, M. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *British Journal of Nutrition*. 2018, 57, S1-S14.
- 3) Anderson, J. W.; Baird, P.; Davis Jr., R. H.; Ferreri, S.; Knudtson, M.; Koraym, A.; Waters, V.; Williams, C. L. Health benefits of dietary fiber. *Nutrition Reviews*. 2009, 67, 188-205.
- 4) 香川靖雄, 柴田重信, 小田裕昭, 加藤秀夫, 堀江修一, 榛葉繁紀. 時間栄養学. 女子栄養大学出版部, 2009.
- 5) 小田裕昭, 孫淑敏, 金多恩, 中島俊介. 時間栄養学. ルミナコイド研究. 2021, 25, 1-10.
- 6) 小田裕昭. 時間生物学的アプローチによる生活習慣病予防を目指した分子栄養学研究. 日本栄養・食糧学会誌. 2024, 76, 331-342.
- 7) Knutsson, A. Health disorders of shift workers. *Occupational Medicine*. 2003, 53, 103-108.
- 8) Kubo, T.; Ozasa, K.; Mikami, K.; Wakai, K.; Fujino, Y.; Watanabe, Y.; Miki, T.; Nakao, M.; Hayashi, K.; Suzuki, K.; Mori, M.; Washio, M.; Sakauchi, F.; Ito, Y.; Yoshimura, T.; Tamakoshi, A. Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: Findings from the Japan collaborative cohort study. *American Journal of Epidemiology*. 2006, 164, 549-555.
- 9) 福沢論吉. 養生の心得「福沢論吉全集 第20巻」. 岩波書店, 1971.
- 10) 関寛. 養生心得草「命の洗濯」. 警醒社, 1912.
- 11) 田村康二編著. 時間診療学. 永井書店, 2001.
- 12) Facer-Childs, E.; Brandstaetter, R. The impact of circadian phenotype and time since awakening on diurnal performance in athletes. *Current Biology*. 2015, 25, 518-522.
- 13) King, D. P.; Zhao, Y.; Sangoram, A. M.; Wilsbacher, L. D.; Tanaka, M.; Antoch, M. P.; Steeves, T. D.; Vitaterna, M. H.; Kornhauser, J. M.; Lowrey, P. L.; Turek, F. W.; Takahashi, J. S. Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell*. 1997, 89, 641-653.
- 14) Asher, G.; Schibler, U. Crosstalk between components of circadian and metabolic cycles in mammals. *Cell Metabolism*. 2011, 13, 125-137.
- 15) Turek, F. W.; Joshu, C.; Kohsaka, A.; Lin, E.; Ivanova, G.; McDearmon, E.; Laposky, A.; Losee-Olson, S.; Easton, A.; Jensen, D. R.; Eckel, R. H.; Takahashi, J. S.; Bass, J. Obesity and metabolic syndrome in circadian clock mutant mice. *Science*. 2005, 308, 1043-1045.
- 16) Kondratov, R. V.; Kondratova, A. A.; Gorbacheva, V. Y.; Vykhovanets, O. V.; Antoch, M. P. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes & Development*. 2006, 20, 1868-1873.
- 17) Shimba, S.; Ishii, N.; Ohta, Y.; Ohno, T.; Watabe, Y.; Hayashi, M.; Wada, T.; Aoyagi, T.; Tezuka, M. Brain and muscle arnt-like protein 1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005, 102, 12071-12076.
- 18) Damiola, F.; Minh, N. L.; Preitner, N.; Kornmann, B.; Fleury-Olela, F.; Schibler, U. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes & Development*. 2000, 14, 2950-2961.
- 19) Yamajuku, D.; Inagaki, T.; Haruma, T.; Okubo, S.; Kataoka, Y.; Kobayashi, S.; Ikegami, K.; Laurent, T.; Kojima, T.; Noutomi, K.; Hashimoto, S.; Oda, H. Real-time monitoring in three-dimensional hepatocytes reveals that insulin acts as a synchronizer for liver clock. *Scientific Reports*. 2012, 2, 439.

- 20) Iwanaga, H.; Yano, M.; Miki, H.; Okada, K.; Azama, T.; Takiguchi, S.; Fujiwara, Y.; Yasuda, T.; Nakayama, M.; Kobayashi, M.; Oishi, K.; Ishida, N.; Nagai, K.; Monden, M. Per2 gene expressions in the suprachiasmatic nucleus and liver differentially respond to nutrition factors in rats. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2005, 29, 157–161.
- 21) Woodie, L. N.; Melink, L. C.; Midha, M.; Araújo, A. M.; Geisler, C. E.; Alberto, A. J.; Krusen, B. M.; Zundell, D. M.; Lartigue, G.; Hayes, M. R.; Lazar, M. A. Hepatic vagal afferents convey clock-dependent signals to regulate circadian food intake. *Science*. 2024, 386, 673–677.
- 22) 小田裕昭. “ライフスタイルと栄養”. 健康栄養学. 小田裕昭, 加藤久典, 関泰一郎編. 共立出版, 2005, 275–283.
- 23) Yamajuku, D.; Okubo, S.; Haruma, T.; Inagaki, T.; Okuda, Y.; Kojima, T.; Noutomi, K.; Hashimoto, S.; Oda, H. Regular feeding plays an important role in cholesterol homeostasis through the liver circadian clock. *Circulation Research*. 2009, 105, 545–548.
- 24) Shimizu, H.; Hanzawa, F.; Kim, D.; Sun, S.; Laurent, T.; Umeki, M.; Ikeda, S.; Mochizuki, S.; Oda, H. Delayed first active-phase meal, a breakfast skipping model, led to increased body weight and shifted the circadian oscillation of the hepatic clock and lipid metabolism-related genes in rats fed a high-fat diet. *PLOS ONE*. 2018, 13, e0206669.
- 25) Watanabe, Y.; Saito, I.; Henmi, I.; Yoshimura, K.; Maruyama, K.; Yamauchi, K.; Matsuo, T.; Kato, T.; Tanigawa, T.; Kishida, T.; Asada, Y. Skipping breakfast is correlated with obesity. *Journal of Rural Medicine*. 2014, 9, 51–58.
- 26) Toyokuni, E.; Okada, H.; Hamaguchi, M.; Nishioka, N.; Tateyama, Y.; Shimamoto, T.; Kurogi, K.; Murata, H.; Ito, M.; Iwami, T.; Fukui, M. Eating behaviors and incidence of type 2 diabetes in Japanese people: The population-based Panasonic cohort study 15. *Journal of Diabetes Investigation*. 2024, 15, 1017–1025.
- 27) Kim, D.; Hanzawa, F.; Sun, S.; Laurent, T.; Ikeda, S.; Umeki, M.; Mochizuki, S.; Oda, H. Delayed meal timing, a breakfast skipping model, increased hepatic lipid accumulation and adipose tissue weight by disintegrating circadian oscillation in rats fed a high-cholesterol diet. *Frontiers in Nutrition*. 2021, 8, 681436.
- 28) Kim, D.; Hanzawa, F.; Shimizu, H.; Sun, S.; Umeki, M.; Ikeda, S.; Mochizuki, S.; Oda, H. Delayed feeding of a high-sucrose diet led to increased body weight by affecting the circadian rhythm of body temperature and hepatic lipid-metabolism genes in rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2023, 111, 109185.
- 29) Kiriya, K.; Yamamoto, M.; Kim, D.; Sun, S.; Yamamoto, H.; Oda, H. Skipping breakfast regimen induces an increase in body weight and a decrease in muscle weight with a shifted circadian rhythm in peripheral tissues of mice. *British Journal of Nutrition*. 2022, 128, 2308–2319.
- 30) Nakajima, S.; Hanzawa, F.; Ikeda, S.; Oda, H. Physical inactivity and breakfast skipping caused visceral fat accumulation in rats. *Scientific Reports*. 2024, 14, 22644.
- 31) Wehrens, S. M. T.; Christou, S.; Isherwood, C.; Middleton, B.; Gibbs, M. A.; Archer, S. N.; Skene, D. J.; Johnston, J. D. Meal timing regulates the human circadian. *Current Biology*. 2017, 27, 1768–1775.
- 32) Mamerow, M. M.; Mettler, J. A.; English, K. L.; Casperson, S. L.; Arentson-Lantz, E.; Sheffield-Moore, M.; Layman, D. K.; Paddon-Jones, D. Dietary protein distribution positively influences 24-h muscle protein synthesis in healthy adults. *Journal of Nutrition*. 2014, 144, 876–880.
- 33) Stunkard, A. J.; Grace, W. J.; Wolff, H. G. The night-eating syndrome: A pattern of food intake among certain obese patients. *American Journal of Medicine*. 1955, 19, 78–86.
- 34) Hatori, M.; Vollmers, C.; Zarrinpar, A.; DiTacchio, L.; Bushong, E. A.; Gill, S.; Leblanc, M.; Chaix, A.; Joens, M.; Fitzpatrick, J. A. J.; Ellisman, M. H.; Panda, S. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metabolism*. 2012, 15, 848–860.
- 35) Wilkinson, M. J.; Manoogian, E. N. C.; Zadourian, A.; Lo, H.; Fakhouri, S.; Shoghi, A.; Wang, X.; Fleischer, J. G.; Navlakha, S.; Panda, S.; Taub, P. R. Ten-hour time-restricted eating reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome. *Cell Metabolism*. 2020, 31, 92–104.
- 36) Sun, S.; Hanzawa, F.; Umeki, M.; Ikeda, S.; Mochizuki, S.; Oda, H. Time-restricted feeding suppresses excess sucrose-induced plasma and liver lipid accumulation in rats. *PLOS ONE*. 2018, 13, e0201261.
- 37) Manoogian, E. N. C.; Wilkinson, M. J.; O’Neal, M.; Laing, K.; Nguyen, J.; Van, D.; Rosander, A.; Pazargadi, A.; Gutierrez, N. R.; Fleischer, J. G.; Golshan, S.; Panda, S.; Taub, P. R. Time-restricted eating in adults with metabolic syndrome: A randomized controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 2024, 177, 1462–1470.
- 38) 小田裕昭. 不規則な摂食タイミングが肝臓概日時計異常とコレステロール代謝異常を導く分子メカニズムの解析. オレオサイエンス. 2015, 15, 61–67.
- 39) 小田裕昭, 孫淑敏, 金多恩. 時間栄養学からみた糖尿病・メタボリックシンドローム. プラクティス. 2019, 36, 167–174.
- 40) Ikeda, Y.; Kamagata, M.; Hirao, M.; Yasuda, S.; Iwami, S.; Sasaki, H.; Tsubosaka, M.; Hattori, Y.; Todoh, A.; Tamura, K.; Shiga, K.; Ohtsu, T.; Shibata, S. Glucagon

- and/or IGF-1 production regulates resetting of the liver circadian clock in response to a protein or amino acid-only diet. *EBioMedicine*. 2018, 28, 210-224.
- 41) Balsalobre, A.; Brown, S. A.; Marcacci, L.; Tronche, F.; Kellendonk, C.; Reichardt, H. M.; Schütz, G.; Schibler, U. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science*. 2000, 289, 2344-2347.
 - 42) Stephan, F. K.; Davidson, A. J. Glucose, but not fat, phase shifts the feeding-entrained circadian clock. *Physiology & Behavior*. 1998, 65, 277-288.
 - 43) Hirota, T.; Okano, T.; Kokame, K.; Shirokane-Ikejima, H.; Miyata, T.; Fukada, Y. Glucose down-regulates per1 and per2 mRNA levels and induces circadian gene expression in cultured rat-1 fibroblasts. *Journal of Biological Chemistry*. 2002, 277, 44244-44251.
 - 44) Hirao, A.; Tahara, Y.; Kimura, I.; Shibata, S. A balanced diet is necessary for proper entrainment signals of the mouse liver clock. *PLOS ONE*. 2009, 4, e6909.
 - 45) Kohsaka, A.; Laposky, A. D.; Ramsey, K. M.; Estrada, C.; Joshu, C.; Kobayashi, Y.; Turek, F. W.; Bass, J. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metabolism*. 2007, 6, 411-421.
 - 46) 小田裕昭, 中島俊介, 孫淑敏, 金多恩. 時間栄養学. 時間生物学. 2020, 26, 21-33.
 - 47) 小田裕昭, 中島俊介, 孫淑敏. 食事のリズムと脂質代謝. 臨床栄養. 2020, 136, 334-341.
 - 48) 小田裕昭, 阪野朋子, 内田友乃, 池田彩子. プレシジョン栄養学—個別化栄養の現状と展望. 臨床栄養. 2020, 137, 298-305.
 - 49) 阪野朋子, 内田友乃, 池田彩子, 小田裕昭. データ駆動型プレシジョン栄養学の現状と時間栄養学の活用. 時間栄養学研究の最前線. 2021, 1, 23-34.
 - 50) 國澤純編著. 健康と疾患を制御する精密栄養学～「何を、いつ、どう食べるか？」に、食品機能の解析と個人差を生む分子メカニズムの解明から迫る. 羊土社, 2023.
 - 51) 小田裕昭, 田原優, 園山慶責任編集. プレシジョン栄養学 データ駆動型個別化栄養学の社会実装に向けて. 建帛社, 2024.
 - 52) 小田裕昭, 内田友乃, 阪野朋子, 池田彩子. プレシジョン栄養学が拓く未来の健康食品栄養学. *Food Style* 21. 2024, 28, 29-33.
 - 53) Zeevi, D.; Korem, T.; Zmora, N.; Israeli, D.; Rothschild, D.; Weinberger, A.; Ben-Yacov, O.; Lador, D.; Avnit-Sagi, T.; Lotan-Pompan, M.; Suez, J.; Mahdi, J. A.; Matot, E.; Malka, G.; Kosower, N.; Rein, M.; Zilberman-Schapira, G.; Dohnalová, L.; Pevsner-Fischer, M.; Bikovsky, R. et al. 計 23 名. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell*. 2015, 163, 1079-1094.
 - 54) 内田友乃, 阪野朋子, 池田彩子, 小田裕昭. 日本人の食事摂取基準のプレシジョン栄養学への活用の試み. 臨床栄養. 2020, 137, 334-339.